

**La morphologie de la cortico-surrénale
dans le syndrome de Cushing**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Zurich
pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par

ALAIN FLATTET

Originaire du Lieu (Vaud)

Acceptée sur proposition du

Prof. Chr. Hedinger

Zurich 1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0083

**La morphologie de la cortico-surrénale
dans le syndrome de Cushing**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Zurich
pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par

ALAIN FLATTET

Originaire du Lieu (Vaud)

Acceptée sur proposition du

Prof. Chr. Hedinger

Zurich 1979

Curriculum vitae

Né le 19 octobre 1951 à Lausanne
Etudes primaires et secondaires à Lausanne
1970: Maturité fédérale A, Fribourg
1970–1977: Faculté de médecine, Lausanne
1977: Examen professionnel des médecins, Lausanne
1977–1979: médecin-assistant à l'Institut de Pathologie
de l'Université de Zurich (Prof. Chr. Hedinger,
Prof. J. R. Rüttner)



La morphologie de la cortico-surrénale dans le syndrome de Cushing

A. FLATTET, CHR. HEDINGER

Résumé. Les coupes des surrénales de 54 patients porteurs d'un syndrome de Cushing ont été recontrôlées. Tous les patients ont subi une surrénalectomie totale uni- ou bilatérale dans le Département d'urologie de l'Hôpital universitaire de Zurich entre 1960 et 1977. 29 patients (53,7%) avaient une hyperplasie diffuse, 4 (7,4%) une hyperplasie micronodulaire, 3 (5,6%) une hyperplasie macronodulaire, 2 (3,7%) une dysplasie nodulaire primitive, 12 (22,2%) un adénome, et 4 (7,4%) un carcinome. Ces altérations surrénaliennes sont caractérisées par une morphologie typique. Nos diagnostics histologiques correspondaient aux données cliniques et

biochimiques. Des caractères histologiques et biochimiques propres justifient en particulier les diagnostics d'hyperplasie macronodulaire et de dysplasie nodulaire primitive, et les distinguent de l'adénome.

Summary. Histological slides of the adrenals of 54 patients who underwent uni- or bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome at the Zürich University Hospital Department of urology between 1960 and 1977 were reexamined. In 29 patients (53.7%) Cushing's disease was due to diffuse bilateral adrenocortical hyperplasia, in 4 (7.4%) to micronodular cortical hyperplasia and in 3 (5.6%) to macronodular hyperplasia. Two patients (3.7%) presented with primary bilateral nodular cortical dysplasia (so-called microadenomatosis). In 12 cases of Cushing's syndrome (22.2%) the basic lesion was a cortical adenoma and in 4 cases (7.4%) a cortical carcinoma. The histologic diagnoses corresponded well with biochemical findings, clinical diagnoses and further development of the disease. Histopathologic diagnosis of diffuse and micronodular hyperplasia presents no difficulties. Differential diagnosis of macronodular hyperplasia, cortical dysplasia, adenoma, and carcinoma may, however, be somewhat more problematic.

Le syndrome de Cushing désigne l'ensemble des anomalies cliniques et biochimiques résultant d'un hypercorticisme chronique. Aux deux extrémités, l'hyperplasie diffuse et le carcinome possèdent des caractéristiques histologiques et biochimiques bien codifiées. Entre elles évoluent des entités aux contours mal cernés: hyperplasies micronodulaire, macronodulaire, adénomateuse, et adénome.

Les tests standards de LIDDLE [23] orientent le diagnostic entre affection non tumorale et tumorale, respectivement la maladie de Cushing (aujourd'hui hypothalamo-hypophyso-dépendante) et conjointement l'adénome et le carcinome. La corrélation anatomo-clinique ne suit malheureusement pas toujours. La pathologie ne confirme pas la suspicion tumorale avancée par le laboratoire. Faute de nuances, il en résulte une surcharge en adénomes, ou dans un effort d'interprétation, les divers diagnostics évoqués plus haut.

Mais où s'arrête l'hyperplasie diffuse, où commence l'adénome? Faute de frontières, les nouvelles perspectives thérapeutiques offertes dans la maladie de Cushing (hypophysectomie sélective transphénoïdale [30, 36] ou le traitement médical [21]) peuvent faire perdre un temps précieux si elles ne se limitent pas aux hyperplasies hypothalamo-hypophyso-dépendantes. La coexistence de l'hyperplasie nodulaire et du carcinome est connue [1, 9, 24], et seule une surrénalectomie bilatérale écartera le spectre de la lésion maligne.

Pour ces raisons, il nous a paru nécessaire de revoir nos préparations, afin de cerner avec précision les contours de l'adénome, et définir la nature des lésions intermédiaires entre l'adénome et l'hyperplasie diffuse. Pour ce faire, nous nous sommes aidés des notions d'hyperplasie nodulaire [34], divisée en hyperplasies micro- et macronodulaire, et de la dysplasie nodulaire primitive [20, 25]. Nous avons ensuite cherché, en comparant nos résultats aux tests stéroïdiens statiques et dynamiques, si une corrélation anatomo-clinique correcte se dégageait de ces possibilités diagnostiques.

Matériel et méthodes¹

L'ensemble des biopsies surrénales provenant du Département d'urologie de l'Hôpital universitaire de Zurich (126 patients: phéochromocytome, syndrome de Cushing, maladie de Conn, syndrome adrénogénital, métastases surrénales), et actuellement disponibles à l'Institut de pathologie de l'Université de Zurich, a été revu et classé sans connaissance du diagnostic clinique, puis nos résultats comparés aux documents cliniques.

Le diagnostic de syndrome de Cushing a été posé sur la base de l'anamnèse, du status et du laboratoire [11]. De 1960 à 1977, 56 pa-

tients porteurs d'un syndrome de Cushing ont subi une surrénalectomie dans le Département d'urologie. Nous avons retrouvé les coupes de 55 patients sur 56. Parmi ces 55 patients, 1 cas a été éliminé: récurrence d'une maladie de Cushing après surrénalectomie subtotale à l'étranger; les fragments obtenus ne sont pas classifiables. 54 cas font l'objet de l'étude.

Les pièces opératoires, ou leurs fragments, étaient fixés dans de la formaline à 4%, puis soit congelés et colorés au Soudan, soit inclus à la paraffine et colorés à l'hématoxyline-éosine, au Van Gieson, parfois à l'élastine.

Résultats (voir Tab. 2)

1. Hyperplasie diffuse

Vingt-neuf patients (26 femmes, 3 hommes) âgés de 16 à 56 ans (âge moyen: 33 ans) étaient porteurs d'une hyperplasie diffuse. La résection d'un adénome hypophysaire avait déjà été pratiquée sans succès chez 2 patients, de même une radiothérapie centrée sur l'hypophyse chez un troisième patient. Une surrénalectomie bilatérale totale a été pratiquée chez 27 patients; 2 patientes ont subi une surrénalectomie unilatérale, après que la première surrénale ait été éloignée dans un autre établissement hospitalier. Selon les dossiers cliniques, l'histologie de la première pièce opératoire est semblable à celle en notre possession.

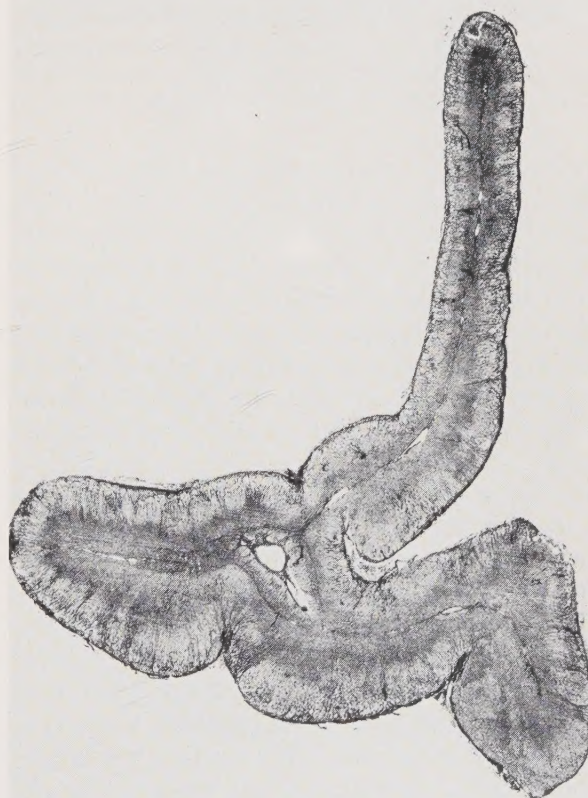


Fig. 1. Hyperplasie diffuse. Elargissement de la corticale dû essentiellement aux cellules compactes (HZ 2768/77, ♀, 21 ans, HE, 5×).

¹ Nous tenons ici à exprimer toute notre gratitude et nos plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur A. LABHART (Clinique médicale, Département de médecine), à Monsieur le Professeur G. MAYOR (Département d'urologie), et à Monsieur le Professeur W. SIEGENTHALER (Policlinique médicale, Département de médecine) de l'Hôpital universitaire de Zurich pour avoir mis à notre disposition les documents cliniques, sans lesquels ce travail ne pouvait être mené à son terme.



Fig. 2. Hyperplasie diffuse. Les cellules compactes, appartenant tant à la zone réticulée que fasciculée, sont les premières responsables de l'élargissement de la corticale (même malade que Fig. 1, HE, 63 ×).

Le diagnostic histologique initial mentionne à 27 reprises une hyperplasie. Dans la moitié des cas, il s'agit du seul diagnostic. Dans l'autre moitié, le diagnostic principal reste celui d'hyperplasie, mais accompagné de renseignements portant soit sur le degré plus ou moins accentué de l'hyperplasie, soit sur la présence de petit(s) «nodule(s)» (micronodule, nodule, adénome). Dans les 2 cas restant, le diagnostic parle de surrénales de Cushing et d'une corticale en partie normale, en partie transformée.

Les surrénales avaient un poids allant de 4,75 à 21 g (moyenne de $9,8 \pm 3,5$ g par surrénale, voir Fig. 16). Toutes montraient une surface lisse, une corticale jaune, régulière, souvent élargie (Fig. 1). La microscopie a toujours montré un élargissement de la zone fasciculée. Son importance varie non seulement d'une corticale à une autre, mais aussi dans chaque préparation considérée. La fasciculée atteint presque toujours la capsule, ou provoque une compression de la zone glomérulée, quand cette dernière est présente (Fig. 2). Dans sa partie intérieure, la frontière entre la zone fasciculée et la zone réticulée est fluctuante, parfois imprécise. La fasciculée est toujours constituée dans cette région de cellules compactes (dépourvues de matériel

Tableau 1. Elimination des 17-OH urinaires chez les patients porteurs d'une hyperplasie bilatérale diffuse (valeurs retrouvées pour 28 patients)

	Elimination de base des 17-OH urinaires	
	normale (n = 4)	augmentée (n = 24)
Inchangée avec 2 mg de dexaméthasone	1	1
Inchangée avec 8 mg de dexaméthasone	0	4
Diminuée de plus de 50% avec 2 mg de dexaméthasone	0	3
Diminuée de plus de 50% avec 8 mg de dexaméthasone	3	15

lipidique). L'épaisseur représentée par ces cellules est fort irrégulière, pouvant envoyer des ramifications jusqu'à la capsule. Le reste de la fasciculée est constitué de cellules claires (pourvues d'enclaves lipidiques). Le contenu lipidique de certaines de ces cellules est augmenté, et le noyau repoussé à la périphérie. Ces cellules hypertrophiées sont toujours réunies en petits îlots de configuration irrégulière, que nulle capsule ne sépare du reste de la corticale. Hors ces îlots, cellules compactes et claires sont disposées régulièrement en colonnes, perpendiculaires à la capsule. La taille et la fréquence des îlots formés de cellules au contenu lipidique augmenté



Fig. 3. Hyperplasie micronodulaire. Des cellules claires forment un nodule, placé au contact de la zone réticulée, sans causer de déformation de l'aspect extérieur de la surrénale. Corticale adjacente élargie avec les mêmes caractères que ceux de l'hyperplasie diffuse (HZ 11317/67, ♂, 33 ans, HE, 4,5 ×).

n'est pas sans retentir sur cette ordonnance régulière. Selon l'importance et l'interpénétration des éléments précités, il n'est pas rare de voir se substituer à l'aspect habituel stratifié de la corticale une image composite.

L'élimination des 17-OH urinaires sans et sous dexaméthasone est représentée à l'aide du Tableau 1. L'ensemble des tests standardisés par LIDDLE [23] n'a pas été pratiqué chez chaque patient. Il n'a été tenu compte dans l'établissement du tableau que du test extrême. Si seul un test avec 2 mg de dexaméthasone a été pratiqué, n'a été retenue que la valeur trouvée après le plus grand laps de temps (1, 2 ou 3 jours). La conduite est identique pour le test avec 8 mg. Si les deux épreuves ont été entreprises, seuls les résultats de la dernière (8 mg) sont reportés. Chez un patient nous n'avons trouvé qu'une valeur normale des 17-OH urinaires à vide; chez un second, à l'élimination déjà élevée à vide, une augmentation paradoxale inexplicable après 48 heures à raison de 8 mg de dexaméthasone par jour.

2. Hyperplasie micronodulaire

Quatre patients appartiennent à ce groupe (3 femmes et 1 homme) âgés de 33 à 47 ans (âge moyen: 43 ans).

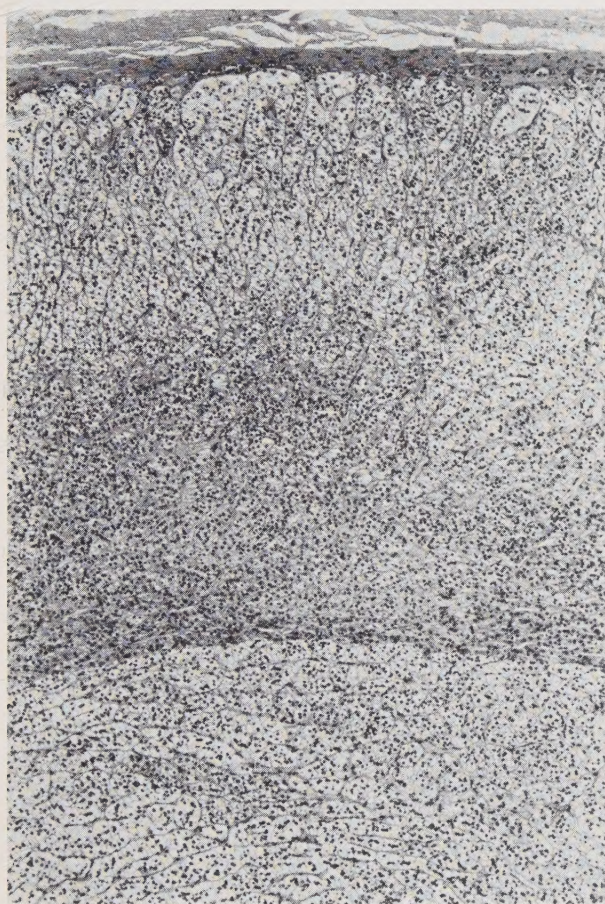


Fig. 4. Hyperplasie micronodulaire. Coexistence d'une corticale hyperplasique et d'une partie d'un nodule avec ses cellules claires. Absence de capsule entre le nodule et la zone réticulée (même malade que Fig. 3, HE, 50×).

Tous ces patients ont subi une surrénalectomie bilatérale totale. Le diagnostic histologique initial mentionne une fois une hyperplasie, à 3 reprises une hyperplasie diffuse et micronodulaire, ou avec un adénome de la taille d'un petit pois. Les diagnostics ne diffèrent pas de ceux rencontrés initialement avec les hyperplasies diffuses.

Le poids d'une surrénale oscille entre 5 et 15 g (moyenne de $9,3 \pm 3,4$ g par surrénale, voir Fig. 16). Toutes les surrénales ont soit une surface lisse, soit modérément bosselée, ou une combinaison des deux. La corticale, jaune, est élargie. A la régularité de cet élargissement s'ajoute la présence de petits foyers intensément jaunes, ronds ou ovales, de la limite de la visibilité de l'œil nu (1 surrénale fait exception) à 4 mm (Fig. 3). Si ces foyers ne siègent que d'un côté, l'autre surrénale est toujours hyperplasique. Ces formations sont centrales. La corticale s'interpose entre les nodules et la capsule. Au microscope, nous trouvons toujours dans les deux surrénales une hyperplasie diffuse, avec les mêmes caractères que ceux rapportés précédemment, à une restriction près: la désorganisation de la corticale



Fig. 5. Hyperplasie macronodulaire. Déformation de la surrénale par un nodule formé de cellules claires. Zones d'hyperplasies adjacentes avec augmentation des cellules compactes (HZ 320/60, ♀, 45 ans, HE, 6×).

n'atteint pas un stade aussi avancé que dans l'hyperplasie diffuse seule. Les foyers jaunes correspondent à des nodules de cellules claires, siégeant à la place de la médullaire, en contact soit avec le restant de cette médullaire ou avec les cellules de la zone réticulée. La limite entre nodule et cellules compactes est toujours directe (Fig. 4). La corticale adjacente ne montre pas d'altération. Les cellules claires du nodule montrent en général une disposition en alvéoles, parfois en courtes colonnes larges de 2-3 cellules. Chacune de ces structures est délicatement mais clairement séparée de sa voisine par un fin réseau de septas, contenant parfois des capillaires. Ces structures sont d'autant plus développées que la taille du nodule croît.

Les 17-OH urinaires étaient augmentés chez 3 patients, et le freinage à la dexaméthasone présent chez chacun. Un patient avait des 17-OH urinaires normaux, ainsi qu'une épreuve positive à la dexaméthasone.

3. Hyperplasie macronodulaire

Trois patientes entrent dans ce groupe. L'âge est compris entre 32 et 45 ans (âge moyen: 38 ans). Deux patientes ont subi une surrenalectomie bilatérale. Une

surrenalectomie unilatérale a été pratiquée chez la troisième patiente, avec persistance postopératoire du syndrome de Cushing, puis régression spontanée. Le diagnostic histologique initial mentionne 1 fois une hyperplasie, et 2 fois une hyperplasie diffuse associée soit à un nodule, soit à un adénome.

Les surrénales pèsent entre 10,5 et 16 g (moyenne de $14,2 \pm 2,3$ g par surrénale, voir Fig. 16). La corticale est toujours élargie (2 mm par corticale), quelle que soit la surrénale considérée. En outre, chaque patient possède une surrénale porteuse d'une déformation manifeste sous la forme d'un ou plusieurs nodules jaunes, de taille variant entre 0,7 et 2,5 cm (Fig. 5). Le nodule occupe toujours une place centrale. Les caractéristiques microscopiques de l'hyperplasie diffuse sont observées dans toutes les corticales (Fig. 6), également du côté porteur du nodule. Ce dernier siège toujours à la place de la médullaire. L'aspect est grossièrement rond, la limite avec la corticale nette, en raison de l'opposition des cellules claires du nodule et des cellules compactes de la réticulée. Nulle capsule n'est présente. La corticale avec toutes ses couches entoure le nodule à la façon d'un manteau; le nodule est constitué uniquement de cellules claires (Fig. 7), dont certaines sont agrandies, par-

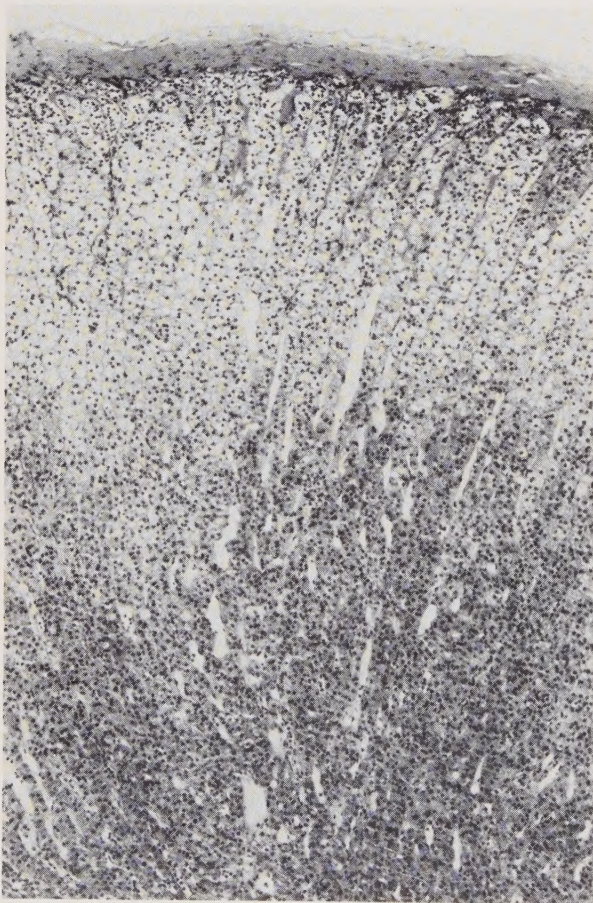


Fig. 6. Hyperplasie macronodulaire. Hyperplasie de la corticale adjacente au nodule, avec augmentation des cellules compactes (même malade que Fig. 5 et 7, HE, 65×).

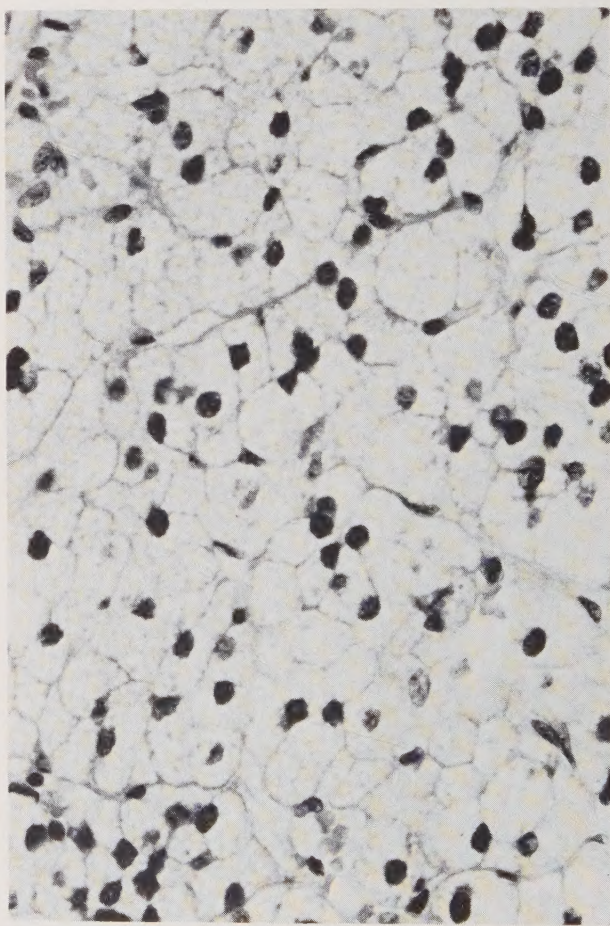


Fig. 7. Hyperplasie macronodulaire. Juxtaposition des cellules claires constitutives du nodule (même malade que Fig. 5 et 6, HE, 400×).

fois d'une minorité extrême de cellules compactes, groupées en foyers indistincts au centre du nodule. La disposition des cellules claires est semblable à celle rencontrée dans l'hyperplasie micronodulaire. Seule la juxtaposition des alvéoles est parfois plus grossière. La charpente fibreuse est tantôt discrète, tantôt renforcée. De véritables tractus fibreux peuvent faire leur apparition. Les petits vaisseaux sont bien développés.

L'élimination des 17-OH urinaires est supérieure à la normale chez toutes les patientes, aucun freinage n'est trouvé avec 8 mg de dexaméthasone. Seule une patiente montre une brusque inhibition au 5e jour de l'épreuve.

4. Dysplasie nodulaire primitive

Deux patientes âgées respectivement de 28 et 29 ans appartiennent à ce groupe. Le diagnostic histologique initial mentionne une fois une hyperplasie micronodu-

laire bilatérale, une fois une hyperplasie de la fasciculée accompagnée d'une hyperplasie micronodulaire.

Les surrénales ont un poids de 5 à 7 g (moyenne de $5,6 \pm 1,0$ g par surrénale, voir Fig. 16). Toutes étaient minces. A la coupe, la corticale est parsemée de tâches jaunes, parfois dorées. La première impression histologique est l'absence de la stratification habituelle de la corticale, ponctuée de nombreux nodules (de quelques cellules à ceux macroscopiquement visibles) (Fig. 8). Aucune capsule ne les entoure. Les nodules sont constitués de cellules de taille moyenne à grande, au cytoplasme soit finement spumeux et éosinophile (Fig. 9), soit plus clair, possédant une myriade de petites vacuoles apparemment vides. Le cytoplasme des cellules éosinophiles contient fréquemment un abondant pigment brun, plus rarement présent à la périphérie des cellules plus claires. Les noyaux sont tantôt latéraux,

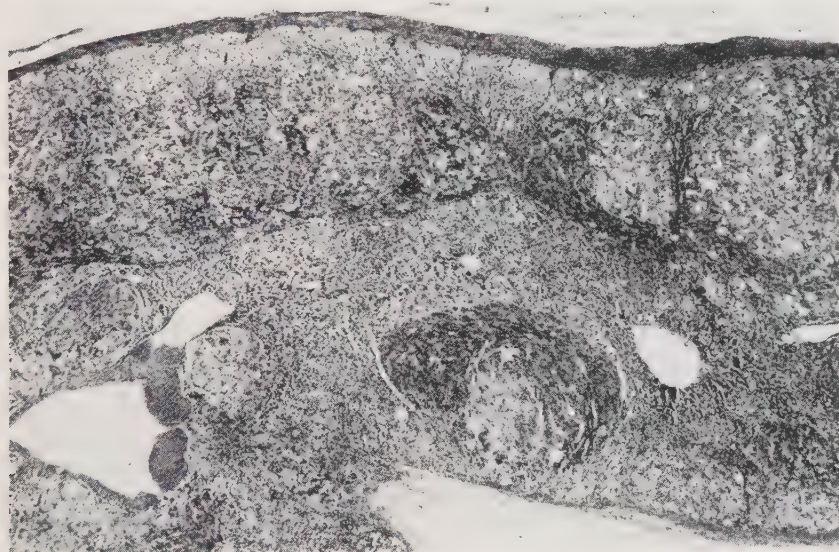


Fig. 8. Dysplasie nodulaire primitive. Perte de l'architecture de la corticale, faite d'un mélange de cellules claires et compactes, parsemée de multiples nodules (HZ 10877/67, ♀, 29 ans, HE, 25×).

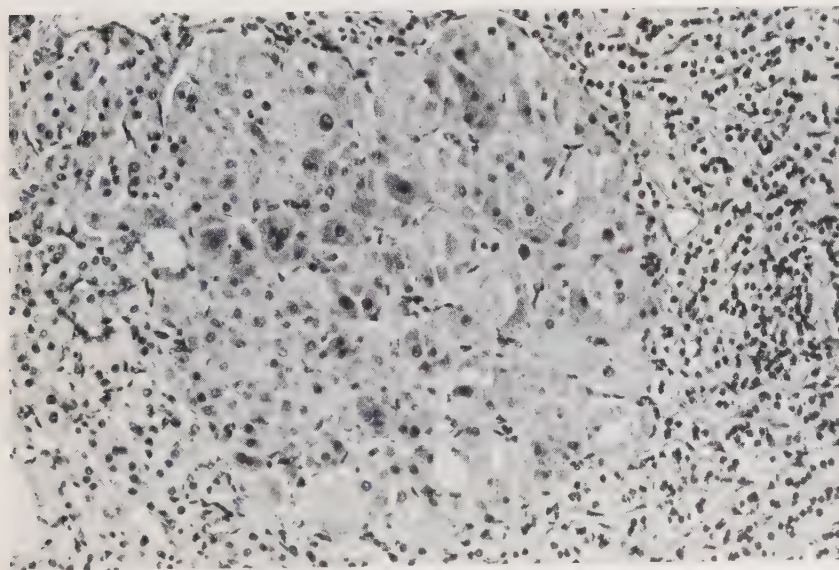


Fig. 9. Dysplasie nodulaire primitive. Détail d'un nodule avec ses grandes cellules éosinophiles. Les cellules les plus foncées sont porteuses d'un pigment brun (HZ 18781/73, ♀, 28 ans, HE, 160×).

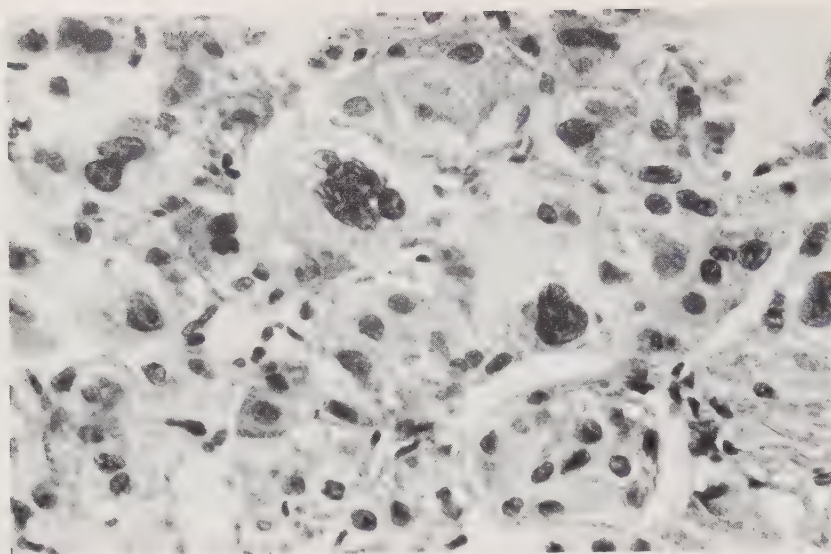


Fig. 10. Dysplasie nodulaire primitive. Cellules multinucléées (même malade que Fig. 8 et 11, HE, 400×).

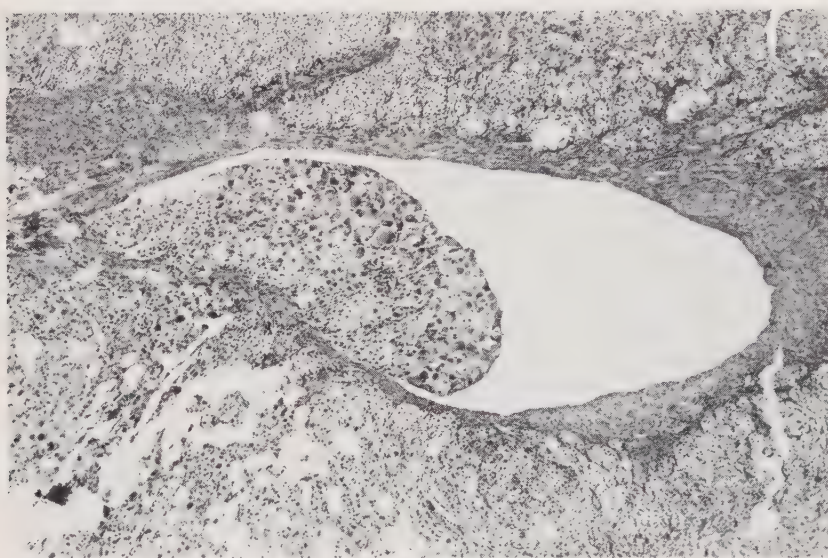


Fig. 11. Dysplasie nodulaire primitive. Invasion vasculaire par des cellules éosinophiles, éléments caractéristiques des nodules parsemant la corticale (même malade que Fig. 8 et 10, HE, 40×).

tantôt centraux, ronds, à la chromatine abondante, fine, régulièrement répartie sur toute la surface. Un nucléole est parfois visible. Quelques cellules sont multinucléées (Fig. 10). Les cellules sont juxtaposées sans ordre apparent. Seul constituant d'un stroma très discret, des lacs capillaires ou des fentes capillaires élargies s'interposent entre les cellules. Notons encore dans un cas une invasion vasculaire évidente. (Fig. 11). La corticale adjacente est formée d'un mélange de cellules compactes et claires, plutôt petites, arrangée en colonnes ou en alvéoles. Quelques îlots de cellules au contenu lipidique accru, semblables à celles rencontrées dans l'hyperpla-

sie diffuse sont également présents. Les nodules les plus volumineux causent une compression du tissu avoisinant. Les éléments normaux de la corticale comme les nodules ne respectent pas toujours la capsule et envahissent la graisse périssurrénale.

Les deux patientes avaient des 17-OH urinaires à la limite supérieure de la norme, et aucune réponse avec 2 et 8 mg de dexaméthasone.

La première patiente a un frère, ayant subi l'ablation des deux surrénales dans un autre établissement hospitalier, pour un syndrome de Cushing en tous points semblables aux deux cas ici rapportés [31].

5. Adénome

Douze patients sont porteurs d'un adénome (11 femmes, 1 homme), âgés de 25 à 55 ans (âge moyen 37 ans). Tous les diagnostics histologiques initiaux mentionnent un adénome, sans autre adjonction. Tous les patients ont subi une surrénalectomie unilatérale totale, 6 à droite, 6 à gauche.

Les surrénales ont un poids oscillant entre 12 et 19 g (moyenne de $14,8 \pm 2,3$ g par surrénale, voir Fig. 16). L'aspect extérieur de la surrénale est bouleversé par la présence d'une masse de couleur jaune. Le diamètre moyen de cette formation représente 3,1 cm (1,5 à 6 cm). Jouxant l'adénome, la surrénale restante est d'une minceur extrême (de capsule à capsule 0,5 à 2 mm) (Fig. 12).

Au faible grossissement, la tumeur nous frappe d'emblée par son aspect tourmenté, résultant du panachage anarchique des types cellulaires: opposition des densités cytoplasmiques, variabilité extrême de la taille cellulaire (Fig. 13). Les cellules les plus petites, semblables aux cellules compactes, possèdent un cytoplasme éosinophile dense et homogène. Plus la taille de la cellule augmente, plus le cytoplasme s'éclaircit, en raison de la présence de nombreuses petites vacuoles.

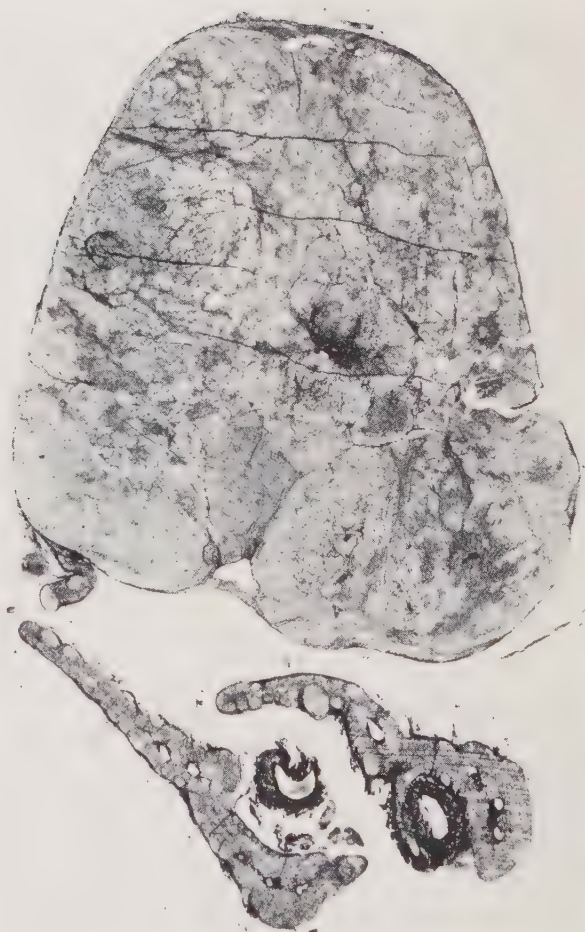


Fig. 12. Adénome. Masse constituée d'un mélange de cellules claires et compactes. Atrophie importante de la corticale adjacente, avec absence de cellules compactes (HZ 769/66, ♀, 35 ans, HE, 4×).

Néanmoins aucune cellule de l'adénome n'est constituée d'une seule vacuole, ou semblable aux cellules claires de l'hyperplasie diffuse. La taille des noyaux varie en raison inverse de la taille cellulaire. Les cellules les plus petites ont un noyau rond, une chromatine fine, un nucléole souvent visible, parfois plusieurs. Les cel-

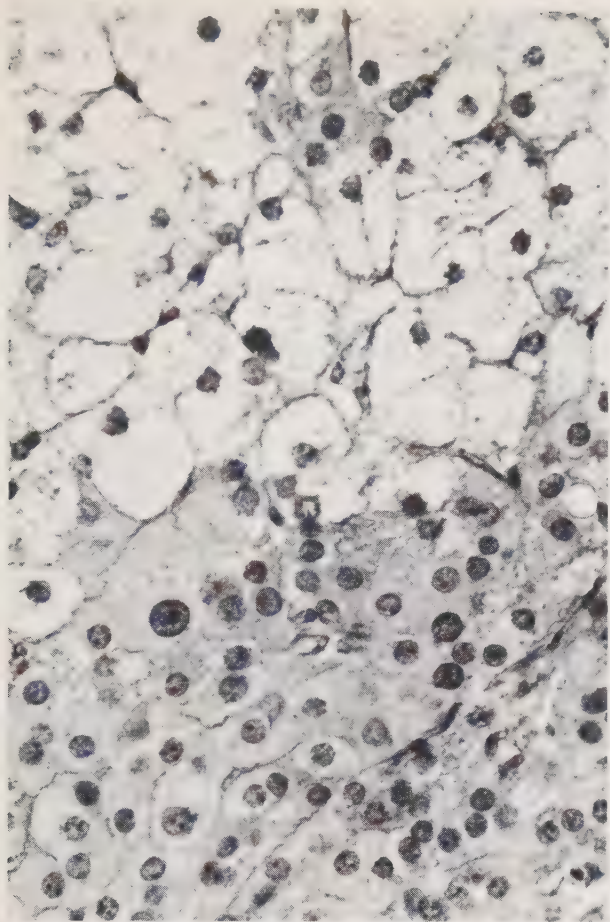


Fig. 13. Adénome. Juxtaposition de cellules claires et compactes dans la masse adénomateuse (même malade que Fig. 12, HE, 400×).

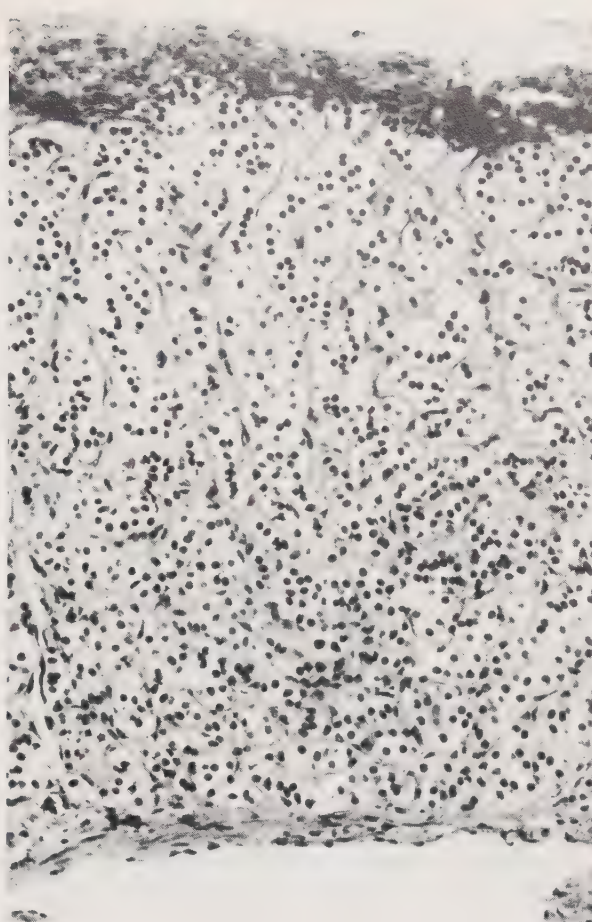


Fig. 14. Adénome. Corticale atrophique, constituée seulement de petites cellules claires, avec perte de l'arrangement cellulaire en colonnes parallèles (même malade que Fig. 12 et 13, HE, 160×).

lules au cytoplasme plus clair, vacuolisé, ont un noyau plus dense, déchiqueté, sans nucléole visible. La répartition des types cellulaires varie d'un adénome à un autre. Elle reste toujours comprise entre une majorité de cellules compactes et l'absence complète de cellules au cytoplasme plus clair. Le stroma est fait de septas fibreux, fréquemment élargis. La trame vasculaire est abondante, constituée de petits vaisseaux et de nombreuses fentes capillaires élargies. Aucune hémorragie ni nécrose ne sont présentes. L'adénome est parfois entouré d'une capsule fibreuse, parfois très mal délimité.

La corticale adjacente a perdu son aspect habituel en raison de l'absence de cellules compactes. Seules persistent de petites cellules claires, groupées en alvéoles ou en colonnes tortueuses (Fig. 14). Parfois subsistent encore quelques îlots de cellules au contenu lipidique augmenté. Le stroma apparaît plus fourni que de coutume, alors qu'il n'est que le fruit de la condensation cellulaire.

Chez 10 patients, la sécrétion des 17-OH urinaires est élevée, chez 2 normale. Tous les patients sont indifférents à la dexaméthasone.

6. Carcinome

Seuls les patients, dont la symptomatologie dominante était celle d'un syndrome de Cushing sont pris en considération. Il s'agit de 4 patients (3 femmes et 1 homme), âgés de 27 à 59 ans (âge moyen 47 ans). 3 carcinomes et 1 adénome avaient été initialement diagnostiqués. Le développement ultérieur de métastases infirmait le dernier diagnostic. Trois surrénalectomies ont été pratiquées à droite, une à gauche. La tumorectomie a exigé une nephrectomie, et une résection partielle de la cave. Au temps de l'intervention, un patient était porteur de métastases lymphatiques et hépatiques, une métastase pulmonaire était présente chez une seconde patiente.

Les surrénales tumorales avaient un poids compris entre 35 et 850 g. Les diamètres extrêmes oscillent entre 4,5 et 18 cm. Un reste de surrénale atrophique était reconnaissable sur 2 pièces opératoires. La couleur de la tranche de section était tantôt jaune tantôt brune, parsemée de zones nécrotiques et hémorragiques.

Explosion du polymorphisme et monotonie cellulaire sont les caractéristiques histologiques du carci-

nome. Les plages monotones sont faites de la juxtaposition de petites cellules grossièrement rondes. Le cytoplasme est éosinophile, homogène. Les noyaux sont modérément polymorphes. Un nucléole, parfois deux sont visibles. Les mitoses sont rares. L'uniformité de ces plages n'est interrompue que par des mitoses atypiques (Fig. 15), des capillaires et quelques septas fibreux. Deux patientes ne montraient que ce type cellulaire, accompagné d'invasions vasculaires. Il n'existe apparemment pas de rapport entre la présence unique de ce type cellulaire et le poids de la pièce opératoire (35 et 690 g).

Les deux autres cas montrent outre ces plages monotones des foyers de grosses cellules au polymorphisme tant cellulaire que nucléaire monstrueux (Fig. 15). Le cytoplasme est éosinophile, spumeux. Les limites cellulaires souvent indistinctes. Les noyaux sont intensément basophiles, sans nucléole visible. Les noyaux vacuolisés sont abondants. Des cellules multinucléées, des mitoses atypiques et des invasions vasculaires – mais ces dernières sont relativement peu fréquentes – sont présentes. Aucune structure rappelant une corticale n'est représentée sur nos coupes.

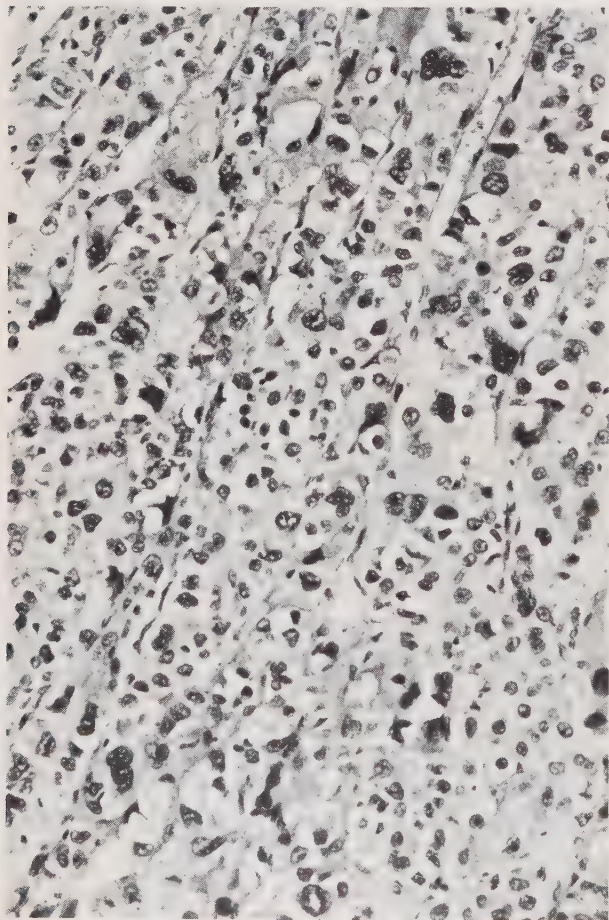


Fig. 15. Carcinome avec travées épithéliales irrégulières, cellules et noyaux polymorphes (HZ 10518/71, ♂, 27 ans, HE, 160×).

Tous les patients possèdent des valeurs souvent exagérément élevées des 17-OH urinaires. Tous sont insensibles aux tests dynamiques.

Discussion

Le Tableau 2 réunit les caractéristiques propres à chaque entité.

Les femmes restent électivement atteintes, quel que soit le type histologique envisagé. L'âge n'est pas davantage un facteur déterminant, bien que la dysplasie nodulaire primitive soit dans notre série l'apanage des «jeunes», et le carcinome celui de la cinquantaine.

Les *hyperplasies diffuses, micro- et macronodulaires* constituent l'essentiel du syndrome de Cushing: 69% (SYMINGTON [34]: 85%, HRADEC [17]: 72%, SOFFER [33]: 58%). Aucune de nos hyperplasies n'avait pour origine un foyer de production d'ACTH-like.

Le poids des surrénales (Fig. 16), quand il n'est pas augmenté dans l'*hyperplasie diffuse*, est un critère délicat à manier. L'existence de restes surrénaux ectopiques [3] d'un poids total de 3 g était responsable d'un syndrome de Cushing récidivant après une surrénalectomie bilatérale totale. Ce cas montre combien il est difficile, avec pour seul critère le poids, de parler de surrénale compatible ou non avec un syndrome de Cushing.

L'élargissement de la corticale, dû à l'augmentation des cellules compactes, est le trait cardinal de l'hyperplasie diffuse (cf. Fig. 1). Ces cellules appartiennent pour une part à la zone fasciculée, pour une part à la réticulée, alors que pour SYMINGTON [34], l'ensemble des cellules compactes constitue la réticulée. L'élargissement de la fasciculée, sa désorganisation plus ou moins accentuée, sont également les caractères principaux de l'hyperplasie diffuse relevés par COHEN et al. [8], HRADEC et MOTLIK [17] et TONUTTI et BAYER [35].

Différent de la casuistique de LIDDLE [23], l'élimination de base des 17-OH urinaires est normale chez 4 porteurs d'une hyperplasie diffuse (cf. Tab. 1). Chez 5 autres patients, dont l'élimination de base des 17-OH urinaires est élevée, nul freinage n'est observé avec l'épreuve forte de Liddle (8 mg) chez 4 patients (3 dosages après 48 heures, 1 après 24 heures); chez la 5e patiente, une augmentation paradoxale est notée au 2e jour de l'épreuve avec 8 mg. Ayant remarqué une réponse semblable chez une patiente porteuse d'une maladie de Cushing, BROWN et al. [6] déterminent pendant plusieurs journées d'affilée le taux des 17-OH urinaires. Ils découvrent un cycle de 11 jours, avec une augmentation jusqu'à 8 fois supérieure du taux des 17 OH urinaires entre le début et la fin du cycle. La craniotomie pratiquée chez cette patiente révèle un adénome hypophysaire. Semblable augmentation paradoxale est retrouvée par FRENCH et al. [12] chez une patiente atteinte

Tableau 2. Caractéristiques

	Hyperplasie diffuse	Hyperplasie micro- nodulaire	Hyperplasie macro- nodulaire	Dysplasie nodulaire	Adénome	Carcinome
n / % total	29 / 53,7%	4 / 7,4%	3 / 5,6%	2 / 3,7%	12 / 22,2%	4 / 7,4%
Femmes / hommes	9 / 1	3 / 1	3 / 0	2 / 0	11 / 1	3 / 1
Age moyen (ans)	33	43	38	28,5	37	47
Poids moyen (g) par surrénale*	9,8 ± 3,5	9,3 ± 3,4	14,2 ± 2,3	5,6 ± 1,0	14,8 ± 2,3	35–850
17-OH normaux	14%**	25%	–	100%	19%	–
17-OH élevés	86%**	75%	100%**	–	81%	100%
Présence du freinage à la dexaméthasone	75%**	100%	–	–	–	–
Absence du freinage à la dexaméthasone	21%**	–	100%**	100%	100%	100%

* voir Fig. 16
** Hyperplasie diffuse: valeurs disponibles pour 28 patients sur 29; hyperplasie macronodulaire: valeurs disponibles pour 2 patientes sur 3

d'une maladie de Cushing avec adénome hypophysaire. BROWN avance l'hypothèse d'une production cyclique d'ACTH par l'adénome hypophysaire. Pareille hypothèse pourrait expliquer à la fois l'augmentation et les valeurs inchangées des 17-OH urinaires chez nos 5 patients, s'ils étaient porteurs d'un adénome hypophysaire, les doses de dexaméthasone étant alors incapables de faire apparaître un freinage dans les valeurs

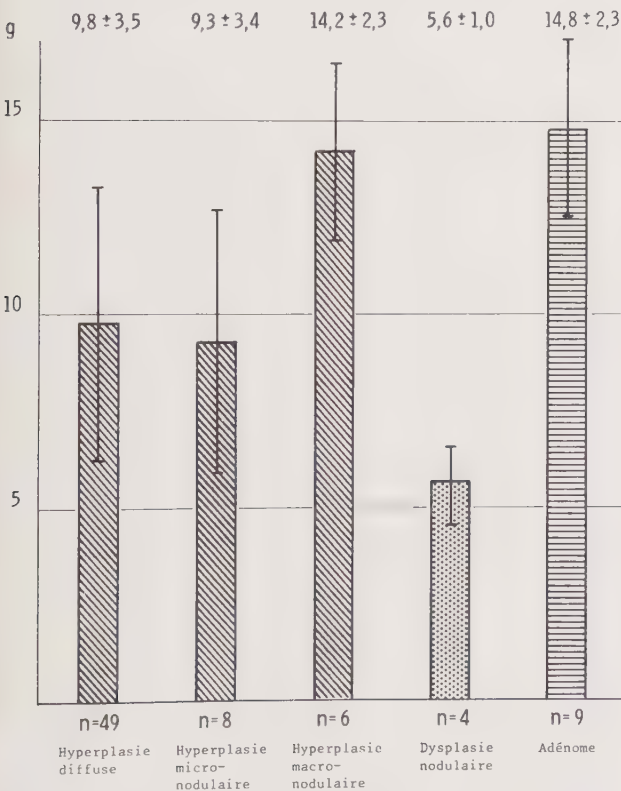


Fig. 16. Syndrome de Cushing: hyperplasies et adénomes surréna-liens, poids moyen par surrénale avec déviation standard (n = nombre de surrénales dont le poids a été déterminé séparément).

habituellement attendues. Effectivement une des pa-tientes avait eu avant la surrénalectomie bilatérale to-tale une résection d'un adénome hypophysaire, suivie de la récurrence du syndrome de Cushing. Une seconde patiente développait un syndrome de Nelson dans les mois suivant l'ablation des surrénales. Si l'hypothèse d'une production endocrinienne cyclique d'un adé-nome hypophysaire se vérifiait dans la maladie de Cushing, d'importantes fluctuations à vide des 17-OH urinaires permettraient de soupçonner l'existence dudit adénome.

Une hyperplasie diffuse associée à un ou plusieurs nodules est la marque des hyperplasies micro- et macro-nodulaires. Chaque nodule n'est constitué que de cel-lules claires, voire de quelques rares cellules compactes. La distinction entre hyperplasies micro- et macronodu-laires peut histologiquement apparaître arbitraire, elle se justifie sur le plan biochimique. L'hyperplasie micro-nodulaire répond aux fortes doses de dexaméthasone, l'hyperplasie macronodulaire n'est en général pas in-fluencée par ces mêmes doses. Cependant chez une des 3 malades est apparu un freinage au 5e jour de l'épreuve, et les surrénales étaient sensibles à l'ACTH. Cette observation pourrait laisser sous-entendre que les doses quotidiennes de 8 mg de dexaméthasone pendant 48 heures ne sont pas aptes à freiner suffisamment la corticale. L'absence de réponse à la dexaméthasone, la sensibilité à l'ACTH, sont retrouvées dans plusieurs travaux rapportant des cas d'hyperplasies micro- et sur-tout macronodulaires [4, 18, 19, 24, 32, 34]. Toutefois quelques patients [4] peuvent montrer un freinage aux épreuves dynamiques.

Les hyperplasies nodulaires appellent pour sanction thérapeutique une surrénalectomie bilatérale. De plus, quelques observations suggèrent la coexistence d'une hyperplasie nodulaire, responsable d'un syndrome de

Cushing, avec un carcinome [1, 24] ou de tumeurs virilisantes associées à des hyperplasies [10, 15]. L'action prolongée de l'ACTH serait à l'origine du carcinome [1, 9, 15, 24]. Ce phénomène ne semble pas être responsable des 4 carcinomes de notre série, puisque la durée de l'affection a été brève: 6 à 12 mois. A l'inverse, 9 patients sur 29, porteurs d'une maladie de Cushing, en ont souffert pendant plus de 5 ans (jusqu'à 18 ans) avant d'être opérés, et n'ont montré qu'une hyperplasie diffuse bilatérale.

La *dysplasie nodulaire primitive* est une entité distincte de l'hyperplasie nodulaire et de l'adénome. A nos deux observations (auxquelles nous n'avons pas joint celle du frère de la première patiente) s'ajoutent 12 cas recueillis dans la littérature [2, 7, 13, 20, 22, 25, 26, 28, 29]. Les caractéristiques principales de cette affection sont réunies dans le Tableau 3.

L'atrophie de la corticale est controversée. Elle ne s'est pas rencontrée dans nos deux observations, où il y a prédominance de cellules compactes. L'atrophie n'est mentionnée que par MOSIER et al. [26], où elle n'est que focale, et par KRACHT et TAMM [20] et RUDER et al. [29], soit 4 cas en tout.

Une entité propre se dégage du Tableau 3. L'âge moyen est inférieur aux autres affections composant le syndrome de Cushing. La présence de cas familiaux [2, 31] ne s'est rencontrée qu'avec la dysplasie nodulaire primitive. L'autonomie surrénalienne évoque un processus tumoral. Le chirurgien ne trouve que de petites surrénales. Le pathologue observe une désorganisation complète de la corticale et des foyers de grandes cellules en partie pigmentées, observées nulle part ailleurs. Leur origine reste obscure. L'invasion capsulaire rapportée à 6 reprises, l'invasion vasculaire dans une de nos observations, accrédiateraient l'idée d'une affection tumorale maligne, qu'aucune métastase pourtant ne vient confirmer.

Tableau 3. Caractéristiques de la dysplasie nodulaire primitive (14 cas)

1. Age: de 4 à 32 ans (moyenne 18,5 ans)
2. Prédominance féminine (10/4)
3. Syndrome de Cushing parfois familial
4. Elimination des 17-OH urinaires normale ou à la limite supérieure de la norme
5. Autonomie surrénalienne (affirmée par l'absence de réaction à la dexaméthasone et à l'ACTH)
6. Surrénales relativement petites (poids d'une surrénale compris entre 0,9 et 9,5 g, moyenne de nos malades adultes 5,6 g)
7. Macroscopiquement surrénales finement nodulaires à la surface et à la coupe, mal séparables du tissu adipeux avoisinant
8. Microscopiquement perte de l'arrangement de la corticale avec formation de petits nodules, îlots de grandes cellules éosinophiles en partie pigmentées, et prolifération de la corticale dans le tissu adipeux avoisinant

Nous avons préféré le terme de dysplasie nodulaire primitive proposé par MEADOR et al. [25] à celui de polymicroadénomatose ou microadénomatose pour deux raisons. D'une part la littérature française rapporte des observations tantôt d'hyperplasies macronodulaires [4, 5, 18], tantôt de dysplasies nodulaires primitives [5, 13] sous le vocable de polymicroadénomatose. D'autre part, le jeune âge des patients et l'origine actuellement inconnue des grandes cellules, nous font penser à un trouble du développement de la corticale, d'où la préférence du terme de dysplasie nodulaire primitive.

Les *affections tumorales* (adénomes et carcinomes) représentent 29,6% de notre collectif. Malgré la reconnaissance de l'hyperplasie nodulaire, et sa comptabilisation avec les hyperplasies, notre pourcentage reste supérieur à celui de SYMINGTON [34] (15%) et représente une moyenne entre le 19% trouvé par HRADEC et MOTLIK [17], 29% chez PLOTZ et al. [27], et 42% chez SOFFER et al. [33].

L'atrophie surrénalienne accompagnant l'*adénome* est typique, de même la prépondérance de cellules compactes dans l'adénome. Le diagnostic pourrait devenir délicat entre hyperplasie macronodulaire et adénome, si faute d'observer une hyperplasie diffuse ou une atrophie de la corticale, seuls des fragments de l'«adénome» sont disponibles. Une majorité de cellules compactes, une charpente fibreuse bien développée, un fort réseau capillaire seront trois arguments qui feront pencher le diagnostic histologique vers l'adénome. Le nodule de l'hyperplasie macronodulaire n'est constitué que de cellules claires (cellules compactes très rares) et d'un fin lacis conjonctif et vasculaire.

Le diagnostic histologique de *carcinome* n'a pas posé, en général, de grandes difficultés. L'aspect monotone des plages de petites cellules compactes, éventuellement associées à des plages cellulaires au polymorphisme monstrueux, les mitoses et les invasions vasculaires, évoquent bien le génie évolutif malin de cette lésion. Nos observations sont identiques à celles de SYMINGTON [34], HAJJAR et al. [14] et HARRISON et al. [16], même si ces deux derniers envisagent l'ensemble des carcinomes surrénaliens, et non ceux uniquement responsables d'un syndrome de Cushing.

La corrélation anatomo-clinique des formes tumorales (adénome et carcinome) est bonne avec les tests de LIDDLE [23] (cf. Tab. 2).

La possibilité de choisir parmi 6 possibilités diagnostiques nous a paru opportune. Les diagnostics initiaux ne faisaient pas la différence entre les trois types d'hyperplasie et la dysplasie nodulaire primitive. Les hétérotopies (micronodules extérieurs à la surrénale), les formations nodulaires intracorticales macroscopiquement visibles, et les micronodules de la dysplasie nodulaire primitive étaient indifféremment confondus. Les diagnostics histologiques initiaux regroupaient des

lésions tant histologiques que biochimiques distinctes. La distinction entre les hyperplasies diffuses, micronodulaires, macronodulaires et la dysplasie nodulaire primitive pallie cet inconvénient.

- 1 Anderson D. C., Child D. F., Sutcliffe C. H., Buckley C. H., Davies D., Longson D.: Cushing's syndrome, nodular adrenal hyperplasia and virilizing carcinoma. *Clin. Endocr.* 9, 1-14 (1978).
- 2 Arce B., Licea M., Hung S., Padrón R.: Familial Cushing's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* 87, 139-147 (1978).
- 3 Bergan A., Haugen H. N., Flatmark A.: Recurrent and persistent Cushing's syndrome after assumed total bilateral adrenalectomy. *Acta chir. scand.* 144, 13-15 (1978).
- 4 Bricaire H., Luton J.-P., Ghosland M., Forest M.: La polymicroadénomatose de la cortico-surrénale dans le syndrome de Cushing. A propos de 15 observations. *Ann. Méd.* 121, 755-777 (1970).
- 5 Bricaire H., Luton J.-P.: La poly-micro-adénomatose dans le syndrome de Cushing. *Presse méd.* 78, 1869-1870 (1970).
- 6 Brown R. D., Van Loon G. R., Orth D. N., Liddle G. W.: Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J. clin. Endocr.* 36, 445-451 (1973).
- 7 Chute A. L., Robinson G. C., Donohue W. L.: Cushing's syndrome in children. *J. Pediatr.* 34, 20-39 (1949).
- 8 Cohen R. B., Chapman W. B., Castleman B.: Hyperadrenocorticism (Cushing's disease): a study of surgically resected adrenal glands. *Amer. J. Path.* 35, 537-561 (1959).
- 9 Cohen R. B.: Observations on cortical nodules in human adrenal glands. Their relationship to neoplasia. *Cancer (Philad.)* 19, 552-556 (1966).
- 10 Dluhy R. G., Barlow J. J., Mahoney E. M., Shirley R. L., Williams G. H.: Profile and possible origin of an adrenocortical carcinoma. *J. clin. Endocr.* 33, 312-317 (1971).
- 11 Flury A., Müller J., Froesch E. R., Labhart A.: Das Cushing-Syndrom. Kasuistische Zusammenstellung von 43 Cushing-Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich von 1958 bis 1969. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 313-319 (1971).
- 12 French F. S., Macfie J. A., Baggett B., Williams T. F., Van Wyk J. J.: Cushing's syndrome with a paradoxical response to dexamethasone. *Amer. J. Med.* 47, 619-624 (1969).
- 13 de Gennes J.-L., Garnier H., Calmette, Malinsky M., Bertrand C.: Etude clinique, biologique et histologique d'un cas exemplaire de polymicroadénomatose cortico-surrénale. *Ann. Endocr. (Paris)* 31, 1022-1038 (1970).
- 14 Hajjar R. A., Hickey R. C., Samaan N. A.: Adrenal cortical carcinoma. A study of 32 patients. *Cancer (Philad.)* 35, 549-554 (1975).
- 15 Hamwi G. J., Serbin R. A., Kruger F. A.: Does adrenocortical hyperplasia result in adrenocortical carcinoma? *New Engl. J. Med.* 257, 1153-1157 (1957).
- 16 Harrison J. H., Mahoney E. M., Bennett A. H.: Tumors of the adrenal cortex. *Cancer (Philad.)* 32, 1227-1235 (1973).
- 17 Hradec E., Motlik K.: Morphology of surgically removed adrenals in Cushing's syndrome, 15e Congrès de la société d'urologie, Tokyo. Rapports et discussions, Vol. 2, p. 211-225 (1970).
- 18 Huguenin A., Ferrand B., Guérin D., Kerisit J., Murie N.: Polymicroadénomatose de la cortico-surrénale dans le syndrome de Cushing. *Ann. Endocr. (Paris)* 34, 206-215 (1973).
- 19 Kirschner M. A., Powell R. D., Lipsett M. B.: Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J. clin. Endocr.* 24, 947-955 (1964).
- 20 Kracht J., Tamm J.: Bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. *Virchows Arch. path. Anat.* 333, 1-9 (1960).
- 21 Krieger D. T.: The central nervous system and Cushing's disease. *Med. Clin. N. Amer.* 62, 261-268 (1978).
- 22 Levin M. E.: The development of bilateral adenomatous adrenal hyperplasia in a case of Cushing's syndrome of eighteen years' duration. *Amer. J. Med.* 40, 318-324 (1966).
- 23 Liddle G. W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 20, 1539-1560 (1960).
- 24 Luton J. P., Krivitzky A., Thieblot Ph., Forest M., Bricaire H.: Hyperplasie polyadénomateuse maligne bilatérale des surrénales partiellement hormono-dépendantes. *Ann. Endocr. (Paris)* 39, 1-14 (1978).
- 25 Meador C. K., Bowdoin B., Owen W. C., Farmer T. A.: Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 27, 1255-1263 (1967).
- 26 Mosier H. D., Flynn P. J., Will D. W., Turner R. D.: Cushing's syndrome with multinodular adrenal glands. *J. clin. Endocr.* 20, 632-640 (1960).
- 27 Plotz C. M., Knowlton A. I., Ragan C.: The natural history of Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.* 13, 597-614 (1952).
- 28 Rose E. K., Enterline H. T., Rhoads J. E., Rose E.: Adrenal cortical hyperfunction in childhood. *Pediatrics* 9, 475-484 (1952).
- 29 Ruder H. J., Loriaux D. L., Lipsett M. B.: Severe osteopenia in young adults associated with Cushing's syndrome due to micro-nodular adrenal disease. *J. clin. Endocr.* 39, 1138-1147 (1974).
- 30 Salassa R. M., Laws E. R., Carpenter P. C., Northcutt R. C.: Trans-sphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin. Proc.* 53, 24-28 (1978).
- 31 Schweizer-Cagianut M., Froesch E. R., Hedinger Chr.: Familial Cushing's syndrome with primary adrenocortical microadenomatosis. (Primary adrenocortical nodular dysplasia). *Acta endocr. (Kbh.)* (sous presse).
- 32 Silverman S. R., Marnell R. T., Sholiton L. J., Werk E. E.: Failure of dexamethasone suppression test to indicate bilateral adrenocortical hyperplasia in Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 23, 167-172 (1963).
- 33 Soffer L. J., Iannaccone A., Gabrilove J. L.: Cushing's syndrome. A study of fifty patients. *Amer. J. Med.* 30, 129-146 (1961).
- 34 Symington T.: Functional pathology of the human adrenal gland. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh/London 1969.
- 35 Tonutti E., Bayer J. M.: Beitrag zur Kenntnis der Struktur der hyperplastischen Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom. *Endokrinologie* 41, 17-44 (1961).
- 36 Tyrrell J. B., Brooks R. M., Fitzgerald P. A., Cofoid P. B., Forsham P. H., Wilson C. B.: Cushing's disease: selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. *New Engl. J. Med.* 298, 753-758 (1978).

